



Оценка иммунологической эффективности и переносимости вакцинации у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями

Драпкина О. М., Мамедов М. Н., Куценко В. А., Рыжакова Л. Н., Емельянов А. В., Марданов Б. У., Концевая А. В.

Цель. Изучение эффективности и переносимости вакцинации «Спутником V» у больных с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) по сравнению со здоровыми лицами.

Материал и методы. В ретроспективный анализ были включены данные 800 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 90 лет, прошедших вакцинацию с февраля по май 2021 г в КДЦ НМИЦ терапии и профилактической медицины. В качестве вакцины была применена «Спутник V» (Гам-Ковид-Вак, Россия), состоящая из двух компонентов. Средний возраст пациентов составил 50,46±13,16 лет. Пациенты были анкетированы в два этапа: до вакцинации и после первого этапа вакцинации. Были проведены клинический осмотр и инструментальные исследования: оценка сатурации, измерение температуры, артериального давления и частоты сердечных сокращений в покое, осмотр зева, аускультация сердца и органов дыхания. Концентрацию антител (IgM и IgG) в крови определяли через 21 день и 42 дня. Для анализа пациенты были распределены на три группы. Первая группа — здоровые (n=238, 29,8%), вторая группа — пациенты с одним хроническим заболеванием (n=385, 48,1%) и третья группа — пациенты с двумя и более заболеваниями (n=177, 22,1%).

Результаты. Гендерный состав был сопоставим во всех трех группах, при этом средние возрастные показатели различались. В первой группе средний возраст составил 43,93±10,80 лет, во второй группе 50,51±12,55 лет, а в третьей группе 59,12±12,37 лет (p<0,001). Статистический анализ проводился с поправкой на возраст и пол. Медианная концентрация иммуноглобулина G в крови вакцинированных лиц когорты через 21 день оказалась в пределах 4,60 [2,00; 8,40]. При сравнительном анализе групп не выявлены статистически значимые различия. Через 42 дня медианная концентрация иммуноглобулина G увеличилась в 4 раза, что значимо (p<0,001) и составило 16,20 [15,80; 16,40]. В группе здоровых лиц концентрация иммуноглобулина G оказалась статистически значимо большей по сравнению с группами лиц с одним, а также двумя и более хроническими заболеваниями. Через 42 дня после вакцинации концентрация иммуноглобулина M как в когорте, так и в отдельных группах по сравнению с уровнем через 21 день значимо не изменилась. О наличии тех или иных симптомов заявили 47% лиц из первой группы, 38% из второй группы и 40% из третьей группы. Повышение температуры в среднем было выявлено у 13% вакцинированных лиц. Наибольшее число лиц с повышением температуры зарегистрировано в группе здоровых лиц — 19%, в группе пациентов с одним ХНИЗ — 14%, а в группе с наличием двух и более заболеваний повышение температуры оказалось наиболее низким и составило 3% (p<0,001). После первого этапа вакцинации 18,6% пациентов заявили о дополнительном приеме препаратов: первая группа 23,9%, вторая группа 15,1% и третья группа 19,2%. В основном это анальгетические, нестероидные противовоспалительные и антигистаминные средства.

Заключение. Вакцинация с применением «Спутник V» увеличивает уровень иммуноглобулина G в крови через 42 дня в 4 раза по сравнению с показателями через 21 день. Эта закономерность отслеживается как в группе здоровых лиц, так и у больных одним, двумя и более ХНИЗ. Переносимость вакцинации во всех группах оказалась сопоставима и не являлась причиной обращения в лечебно-профилактические учреждения.

Ключевые слова: вакцинация, «Спутник V», хронические неинфекционные заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Мамедов М. Н.* — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биостатистики КДЦ, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Рыжакова Л. Н. — к.м.н., директор КДЦ, ORCID: 0000-0001-7304-2736, Емельянов А. В. — зам. главного врача КДЦ по организационно-методической работе, ORCID: 0000-0002-3619-0374, Марданов Б. У. — к.м.н., с.н.с. отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-8820-9436, Концевая А. В. — д.м.н., доцент, зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mmamedov@mail.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, IgG — иммуноглобулин G, IgM — иммуноглобулин M.

Рукопись получена 14.02.2022

Рецензия получена 05.03.2022

Принята к публикации 09.03.2022



Для цитирования: Драпкина О. М., Мамедов М. Н., Куценко В. А., Рыжакова Л. Н., Емельянов А. В., Марданов Б. У., Концевая А. В. Оценка иммунологической эффективности и переносимости вакцинации у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4890. doi:10.15829/1560-4071-2022-4890

Immunological efficacy and tolerability of vaccination in patients with noncommunicable diseases

Drapkina O. M., Mamedov M. N., Kutsenko V. A., Ryzhakova L. N., Emelyanov A. V., Mardanov B. U., Kontsevaya A. V.

Aim. To study the efficacy and tolerability of Sputnik V vaccination in patients with noncommunicable diseases (NCDs) compared with healthy individuals.

Material and methods. The retrospective analysis included data from 800 men and women aged 18 to 90 who were vaccinated from February to May 2021 at the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Sputnik V (Gam-COVID-Vac, Russia), consisting of two doses, was used as a vaccine. The mean age of the patients was 50,46±13,16 years. Patients were questioned in two stages: before vaccination and after the first dose of vaccination. The following clinical and paraclinical investigations were carried out: saturation assessment, measurement of temperature, blood pressure and

heart rate at rest, pharynx examination, auscultation of the heart and respiratory organs. The blood concentration of antibodies (IgM and IgG) was determined after 21 days and 42 days. For analysis, patients were divided into three groups. The first group included healthy individuals (n=238, 29,8%), the second group — patients with one NCD (n=385, 48,1%), and the third group — patients with two or more NCDs (n=177, 22,1%).

Results. The sex composition was comparable in all three groups, while the mean age differed. In the first group, the mean age was 43,93±10,80 years, while in the second and third groups — 50,51±12,55 and 59,12±12,37 years, respectively (p<0,001). Statistical analysis was performed with adjustment

for age and sex. The median blood concentration of immunoglobulin G of vaccinated individuals of the cohort after 21 days was within 4,60 [2,00; 8,40]. A comparative analysis of the groups did not reveal significant differences. After 42 days, the median concentration of immunoglobulin G increased by 4 times, which is significant ($p < 0,001$) and amounted to 16,20 [15,80; 16,40]. In the group of healthy individuals, the concentration of immunoglobulin G was significantly higher compared to groups of individuals with one, as well as two or more NCDs. Forty-two days after vaccination, the concentration of immunoglobulin M both in the cohort and in individual groups did not change significantly compared to the level after 21 days. In addition, 47%, 38% and 40% of participants from the first, second and third groups, respectively, reported some symptoms. A temperature increase on average was detected in 13% of vaccinated individuals. The largest number of persons with fever was registered in the group of healthy individuals — 19%, in the group of patients with one NCD — 14%, and in the group with two or more diseases, the temperature increase was the lowest and amounted to 3% ($p < 0,001$). After the first dose, 18,6% of patients reported taking additional drugs as follows: first group — 23,9%, second group — 15,1%, third group — 19,2%. These are mainly analgesic, non-steroidal anti-inflammatory and antihistamine drugs.

Conclusion. Vaccination with Sputnik V increases the immunoglobulin G level in the blood after 42 days by four times compared to after 21 days. This pattern is observed both in the group of healthy individuals and in patients with one, two

or more chronic NCDs. Tolerability of vaccination in all groups was comparable and did not lead to visits to healthcare facilities.

Keywords: vaccination, Sputnik V, noncommunicable diseases.

Relationships and Activities: none.

National Medical Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Mamedov M. N.* ORCID: 0000-0001-7131-8049, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Ryzhakova L. N. ORCID: 0000-0001-7304-2736, Emelyanov A. V. ORCID: 0000-0002-3619-0374, Mardanov B. U. ORCID: 0000-0002-8820-9436, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536.

*Corresponding author: mmamedov@mail.ru

Received: 14.02.2022 **Revision Received:** 05.03.2022 **Accepted:** 09.03.2022

For citation: Drapkina O. M., Mamedov M. N., Kutsenko V. A., Ryzhakova L. N., Emelyanov A. V., Mardanov B. U., Kontsevaya A. V. Immunological efficacy and tolerability of vaccination in patients with noncommunicable diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4890. doi:10.15829/1560-4071-2022-4890

Эпидемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) спровоцировала тяжелую эпидемическую ситуацию во всем мире, которую по праву рассматривают как пандемию [1]. На сегодняшний день >250 млн человек заболели COVID-19, смертность от нее зарегистрирована более чем в 2% случаев [2]. Россия по заболеваемости входит в первую десятку стран мира. Наибольшие осложнения и смертность отмечаются среди лиц пожилого возраста с наличием одного и более хронических заболеваний [3]. Вакцинация, наряду с другими превентивными мерами, считается основным способом специфической профилактики COVID-19 [4]. Исследователи университета Джонса Хопкинса сообщают, что во всем мире на текущий момент вакцинировались ~7 млрд человек [2]. По данным Минздрава России на сегодняшний день полностью вакцинированы 47905303 человек, что составляет 32,81% населения [3]. По сведениям из различных источников эффективность вакцинации довольно высока и составляет 95% [4-6].

В России зарегистрированы и применяются 3 вида вакцин, разработанных отечественными учеными. Гам-Ковид-Вак (“Спутник V”) — комбинированная векторная вакцина, полученная биотехнологическим путем, при котором не используется патогенный для человека вирус SARS-CoV-2. Препарат состоит из двух компонентов. В состав первого компонента входит рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа, несущий ген белка S вируса SARS-CoV-2, в состав второго компонента входит вектор на основе аденовируса человека 5 серотипа, несущий ген белка S вируса SARS-CoV-2. В дальнейшем разработан и применяется однокомпонентный вариант Гам-Ковид-Вак — “Спутник Лайт” [7].

КовиВак представляет собой очищенную концентрированную суспензию коронавируса SARS-CoV-2 штамм “AYDAR-1”, полученную путем репродукции в перевиваемой культуре клеток линии Vero, инактивированную бета-пропиолактоном. “ЭпиВакКорона” представляет собой химически синтезированные пептидные антигены белка S вируса SARS-CoV-2, конъюгированные с белком-носителем и адсорбированные на алюминий-содержащем адъюванте (алюминия гидроксиде) [3]. Гам-Ковид-Вак имеет наибольшее применение в России и зарегистрирована в 67 странах мира. В феврале 2021г в журнале “The Lancet” были опубликованы промежуточные результаты исследования фазы III, согласно которым эффективность вакцины “Спутник V” составила 91,6%, в то же время ее полезность против средней или тяжелой степени COVID-19 была выше [7]. По данным российских и зарубежных исследований она обеспечивает идентичную эффективность у лиц пожилого возраста [8]. Разработчики утверждают, что данная вакцина может быть применена против различных штаммов коронавируса, что весьма актуально в настоящее время. Изучение основных параметров вакцинации среди лиц с наличием одного и более хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) важно, т.к. именно эти пациенты относятся к группе высокого риска развития осложнений, связанных с COVID-19.

Материал и методы

В ретроспективный анализ были включены данные 800 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 90 лет, прошедших вакцинацию с февраля по май 2021г в КДЦ НМИЦ терапии и профилактической медицины. В качестве вакцины применялся препа-

рат “Спутник V” (Гам-Ковид-Вак, разработанный Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи, Россия), состоящий из двух компонентов. Средний возраст пациентов составил $50,46 \pm 13,16$ лет.

Все пациенты были анкетированы и проведены стандартные инструментальные исследования, утвержденные для проведения государственной программы вакцинации.

В стандартную анкету вносили следующие данные:

Первый этап (до первой фазы вакцинации):

- Ковид-анамнез (выявление симптомов коронавируса);
- Наличие аллергии (указать источник);
- Наличие ХНИЗ;
- Принимаемые препараты.

Регистрация проводимого вида вакцины

Второй этап (в промежуточном этапе перед второй фазой вакцинации):

- Оценка переносимости первой фазы вакцинации;
- Прием дополнительных лекарств;
- Наличие контакта с COVID-19.

На втором этапе вакцинации после краткого опроса проводилась процедура введения второй дозы препарата. Наблюдение за пациентами после завершения второго этапа вакцинации не входило в цель настоящего исследования.

Инструментальные исследования:

1. Оценка сатурации (неинвазивный метод определения степени насыщения крови кислородом) с помощью пульсоксиметра Армед YX200 (Китай).
2. Измерение температуры бесконтактным методом.
3. Измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое.
4. Осмотр зева.
5. Аускультация сердца и легких.

Концентрацию антител (IgM и IgG) в крови определяли через 21 день и 42 дня с применением набора реагентов SARS-CoV-2 IgG, IgM ИФА-БЕСТ на анализаторе Infinite F50 TECAN (Швейцария) в лаборатории НМИЦ терапии и профилактической медицины. Качественной единицей измерения служили коэффициент позитивности, референсные пределы для антител IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2 IFA составили $<1,1$.

Для анализа пациенты были распределены на 3 группы. Первая группа — здоровые ($n=238$, 29,8%), вторая группа — пациенты с одним ХНИЗ ($n=385$, 48,1%) и третья группа — пациенты с двумя и более ХНИЗ ($n=177$, 22,1%).

Данные вводились в специально подготовленную Excel-форму для дальнейшей статистической обработки. Материалы для анализа были взяты из архива КДЦ НМИЦ терапии и профилактической меди-

цины. Согласно правилам, все пациенты подписали информированное согласие на проведение процедуры вакцинации и осмотра врача. Пациенты также подписали информированное согласие на обработку персональных данных.

Статистический анализ. Статистический анализ проведен в среде анализа данных R 3.5.1. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. При несущественном отклонении от нормальности количественные показатели описаны средним и стандартным отклонением ($M \pm sd$); при существенном отклонении — медианой и интерквартильным размахом (Med [Q25; Q75]). Для количественных показателей, за исключением уровней антител, оценка различий между двумя независимыми группами проведена при помощи модели линейной регрессии с поправкой на пол и возраст. Сравнение качественных показателей в двух независимых группах проведено при помощи точного теста Фишера или модели логистической регрессии с поправкой на пол и возраст. Уровни антител имели распределение, резко отличающееся от нормального, и для оценки различий между двумя независимыми группами использованы модели ранговой регрессии с поправкой на пол и возраст. При множественных сравнениях по одному показателю применена поправка Холма на множественные сравнения. Уровни антител в зависимых группах сравнивались при помощи критерия Вилкоксона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По гендерному признаку анализируемая когорта распределилась следующим образом: мужчин — 57,6% ($n=461$), женщин — 42,4% ($n=339$). Таким образом, группы сопоставимы по гендерному составу. Такая тенденция отслеживается во всех трех подгруппах: группа здоровых (58,4% мужчин и 41,6% женщин), группа с одним ХНИЗ (57,1% мужчин и 42,9% женщин) и группа с двумя и более ХНИЗ (57,6% мужчин и 42,4% женщин). Группы различались по средним возрастным показателям. В первой группе средний возраст составил $43,93 \pm 10,80$ лет, во второй группе $50,51 \pm 12,55$ лет, а в третьей группе $59,12 \pm 12,37$ лет ($p < 0,001$). С целью нивелирования влияния возраста и гендерных признаков на анализируемые показатели статистический анализ проводился с поправкой на возраст и пол.

В группе лиц с одним ХНИЗ в 58% случаев была зарегистрирована артериальная гипертония (АГ). О наличии заболеваний щитовидной железы заявили 8%, а хроническая обструктивная болезнь легких диагностирована у 7% пациентов. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет (СД) выявлены менее чем у 5% пациентов. 18% пациентов сообщили о постоянном приеме антигипертензивных

Таблица 1

Клинико-инструментальные показатели до и после первого этапа вакцинации

Параметры	Общая группа, n=800	Группа 1 Здоровые лица, n=238	Группа 2 Лица с одним ХНИЗ, n=385	Группа 3 Лица с двумя и более ХНИЗ, n=177	Сравнение групп 1 и 2*	Сравнение групп 1 и 3*	Сравнение групп 2 и 3*
Мужской пол	461 (57,6%)	139 (58,4%)	220 (57,1%)	102 (57,6%)	1	1	1
Возраст, лет	50,46±13,16	43,93±10,80	50,51±12,55	59,12±12,37	<0,001	<0,001	<0,001
Наличие аллергии	211 (26,5%)	62 (26,3%)	106 (27,6%)	43 (24,3%)	1	1	1
Принимаемые лекарства	475 (59,4%)	24 (10,1%)	289 (75,1%)	162 (91,5%)	<0,001	<0,001	0,002
Оценка сатурации исходно, %	98,29±0,79	98,34±0,77	98,26±0,80	98,29±0,78	0,760	0,760	0,468
Температура тела, исходно	36,54±0,13	36,55±0,12	36,54±0,13	36,52±0,14	0,477	0,249	0,344
САД, мм рт.ст., исходно	129,26±14,18	124,19±12,35	129,92±14,88	134,41±12,64	<0,001	<0,001	0,043
ДАД, мм рт.ст., исходно	79,22±9,74	76,02±9,89	79,74±9,28	82,21±9,39	<0,001	<0,001	0,055
ЧСС в мин, исходно	76,72±8,92	76,65±9,32	77,18±8,69	75,84±8,83	0,636	0,861	0,718
Оценка сатурации после первой дозы вакцинации, %	98,19±1,59	98,31±0,87	98,16±1,65	98,10±2,13	0,756	0,756	0,756
Температура тела, после первой дозы вакцинации	36,52±0,15	36,52±0,13	36,51±0,15	36,51±0,16	1	1	1
САД, мм рт.ст., после первой дозы вакцинации	127,05±12,60	122,33±12,01	127,75±11,89	131,62±12,89	<0,001	<0,001	0,043
ДАД, мм рт.ст., после первой дозы вакцинации	78,12±8,60	75,77±8,75	78,55±8,58	80,22±7,74	0,002	<0,001	0,165
ЧСС, в мин, после первой дозы вакцинации	77,51±26,54	75,90±10,36	78,34±36,65	77,82±9,27	0,345	0,345	0,689

Примечание: * — линейная или логистическая регрессии с поправкой на пол и возраст и поправкой Холма внутри каждого параметра.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2

Сравнение уровней иммуноглобулинов М и G в крови через 21 и 42 дня после вакцинации

Параметры	Общая группа, n=800	Группа 1 Здоровые лица, n=238	Группа 2 Лица с одним ХНИЗ, n=385	Группа 3 Лица с двумя и более ХНИЗ, n=177	Сравнение групп 1 и 2*	Сравнение групп 1 и 3*	Сравнение групп 2 и 3*
Через 21 день, IgM	0,30 [0,20; 0,50] 0,2-6	0,30 [0,30; 0,50] 0,2-6	0,30 [0,20; 0,60] 0,2-5,6	0,20 [0,20; 0,38] 0,2-1	1	1	1
Через 21 день, IgG	4,60 [2,00; 8,40] 0,4-16,6	4,80 [2,30; 10,00] 0,5-16,6	4,50 [2,00; 8,40] 0,5-16,6	3,70 [2,00; 6,50] 0,4-14,4	0,704	0,466	0,441
Через 42 дня, IgM	0,30 [0,20; 0,40] 0,1-16,4	0,30 [0,30; 0,40] 0,1-16,4	0,30 [0,20; 0,40] 0,2-8	0,30 [0,20; 0,40] 0,2-7,6	1	1	1
Через 42 дня, IgG	16,20 [15,80; 16,40] 2-17,2	16,40 [15,78; 16,60] 2,2-16,8	16,20 [16,00; 16,40] 2,2-17,2	16,20 [15,60; 16,20] 2-16,8	0,000	0,000	0,442

Примечание: * — ранговая регрессия с поправкой на пол и возраст и поправкой Холма внутри каждого параметра.

Сокращения: ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, IgG — иммуноглобулин G, IgM — иммуноглобулин M.

препаратов, 6% антиагрегантов и 4% антигипергликемических препаратов.

В группе с двумя и более ХНИЗ наиболее часто выявляются следующие сочетания: АГ и СД — 16%, АГ и ИБС — 6%, АГ и язвенная болезнь желудка 5%, а также сочетание АГ с эндокринными заболеваниями или хроническая обструктивная болезнь

легких. Сочетание трех заболеваний диагностировано у 7% пациентов (чаще всего АГ, ИБС и СД). В этой группе ~20% постоянно принимали антигипертензивные препараты и 7% антигипергликемические препараты.

В целом каждый четвертый привитый указал на наличие аллергии в анамнезе. Группы были сопо-

ставимы по аллергическому анамнезу. При клиническом осмотре 60% пациентов сообщили о приеме лекарственных препаратов. При этом в группе здоровых прием лекарственных препаратов составил 10%, в группе с одним заболеванием 75,1%, а в группе с двумя и больше заболеваниями 91,5% принимали препараты на постоянной основе ($p < 0,001$). Различия между группами носили статистически значимый характер. До вакцинации всем пациентам измеряли сатурацию. Она оказалась высокой и была сопоставима во всех трех группах (табл. 1). Средний уровень систолического АД в обследованной когорте составил $129,26 \pm 14,18$ мм рт.ст., а диастолическо-

го АД $79,22 \pm 9,74$ мм рт.ст. При этом между группами отслеживаются статистически значимые различия как систолического, так и диастолического АД. Наибольший уровень АД зарегистрирован в группе с двумя и более ХНИЗ. Группа лиц с одним заболеванием также имела достоверно высокий уровень АД по сравнению с группой здоровых лиц. Средние значения ЧСС во всех группах оказались сопоставимыми.

Важной задачей настоящего исследования являлась оценка концентрации иммуноглобулинов в крови анализируемой когорты после первой и второй фаз вакцинации (табл. 2). Согласно протоколу, уровни иммуноглобулинов М и G (IgG и IgM) измеряли через 21 и 42 дня после вакцинации. Все 3 группы были сопоставимы между собой. Медианная концентрация IgG в крови вакцинированной когорты лиц через 21 день оказалась в пределах 4,60 [2,00; 8,40]. При сравнительном анализе групп между собой с поправкой на пол и возраст статистически значимых различий не выявлено.

Через 42 дня после вакцинации концентрация IgM как в когорте, так и в отдельных группах по сравнению с уровнем через 21 день практически не изменилась. Тогда как в динамике медианная концентрация IgG увеличилась в 4 раза по сравнению с ее уровнем через 21 день после вакцинации ($p < 0,001$). Ее медианное значение в когорте составило 16,20 [15,80; 16,40]. При сравнительном анализе с поправкой на пол и возраст обнаружены достоверные различия между тремя группами лиц. Так, в группе здоровых лиц концентрация IgG оказалась статистически значимо большей по сравнению с группами лиц с одним ХНИЗ и группой лиц с двумя и более ХНИЗ. При этом вторая и третья группы оказались сопоставимыми. Распределение уровня IgG в трех группах пациентов через 42 дня после вакцинации представлено на рисунке 1.

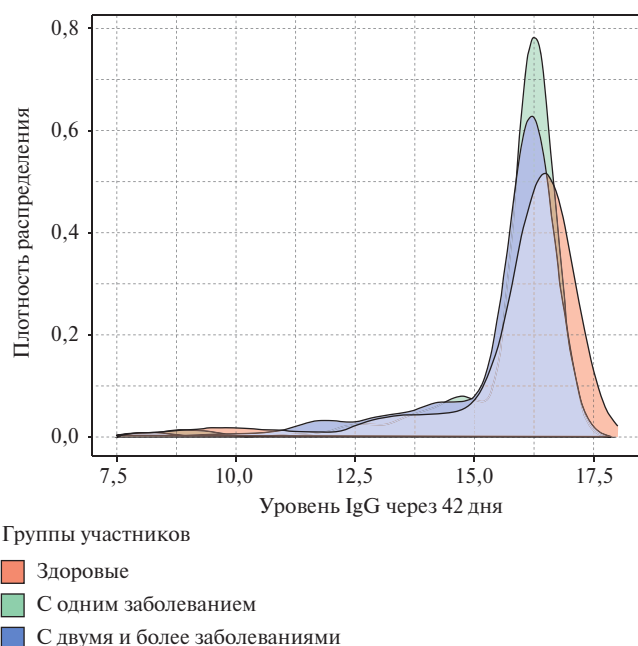


Рис. 1. Распределение уровня IgG через 42 дня после вакцинации.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращение: IgG — иммуноглобулин G.

Таблица 3

Оценка побочных действий вакцинации в анализируемых группах

	Общая группа, n=800	Группа 1 Здоровые лица, n=238	Группа 2 Лица с одним ХНИЗ, n=385	Группа 3 Лица с двумя и более ХНИЗ, n=177	Сравнение групп 1 и 2*	Сравнение групп 1 и 3*	Сравнение групп 2 и 3*
Без симптомов	469 (59)	125 (53)	238 (62)	106 (60)	0,072	0,709	0,324
С симптомами	331 (41)	113 (47)	147 (38)	71 (40)	0,072	0,709	0,324
Болезненность в месте инъекции	41 (5)	10 (4)	23 (6)	8 (5)	1	1	1
Повышение температуры	105 (13)	45 (19)	55 (14)	5 (3)	0,144	<0,001	<0,001
Головная боль	17 (2)	7 (3)	6 (2)	4 (2)	0,777	1	1
Озноб	22 (3)	6 (3)	7 (2)	9 (5)	0,573	0,153	0,38
Ломота в теле	21 (3)	7 (3)	6 (2)	8 (5)	0,518	0,132	0,518
Слабость	77 (10)	26 (11)	38 (10)	13 (7)	0,858	0,858	0,714
Прочие	48 (6)	12 (5)	12 (3)	24 (14)	0,284	<0,001	0,006
Прием дополнительных лекарств	149 (19)	57 (24)	58 (15)	34 (19)	0,024	0,444	0,444

Примечание: * — точный тест Фишера с поправкой Холма внутри каждого параметра.

Сокращение: ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

С целью оценки переносимости первого компонента вакцины оценивались следующие признаки: болезненность в месте инъекции, повышение температуры, слабость, головная боль и озноб (табл. 3). В целом у 59% пациентов после первой фазы не было каких-либо жалоб и нарушений самочувствия. Наличие тех или иных симптомов отмечалось у 47% лиц из первой группы, 38% из второй группы и 40% из третьей группы ($p=0,08$). Повышение температуры в среднем было выявлено у 13% вакцинированных лиц. Наибольшее число лиц с повышением температуры зарегистрировано в группе здоровых лиц — 19%, в группе пациентов с одним ХНИЗ — 14%, а в группе с наличием двух и более заболеваний повышение температуры оказалось наименьшим и составило 3% ($p<0,001$).

Второе место среди жалоб составила слабость, которую отметил каждый десятый пациент после первого этапа вакцинации: в первой группе она регистрировалась у 11%, во второй группе у 10% и в третьей группе у 7%. Такие жалобы, как головная боль, озноб и ломота в теле, в отдельности были зарегистрированы менее чем в 5% случаев. Прочие жалобы в группе лиц с наличием двух и более ХНИЗ были зарегистрированы в 14% случаев, что в 3–4 раза больше по сравнению с другими группами лиц. Во время визита после первого этапа вакцинации о контакте с лицами с наличием COVID-19 заявили 4% лиц, среди здоровых 7%, в то же время в группе с наличием двух и более ХНИЗ только 1% пациентов заявили о наличии контакта с лицами, инфицированными COVID-19 ($p=0,0035$).

После первого этапа вакцинации 18,6% пациентов сообщили о дополнительном приеме лекарственных препаратов (анальгетических, нестероидных противовоспалительных и антигистаминных средств): первая группа 23,9%, вторая группа 15,1% и третья группа 19,2%. С учетом поправки на пол и возраст, разница между первыми двумя группами была значимой ($p=0,03$), между первой и третьей — незначимой ($p=0,92$). Во второй группе 5% пациентов отмечали увеличение дозы антигипертензивных препаратов.

После первого этапа вакцинации гемодинамические показатели не изменились. Во всех трех группах уровни систолического и диастолического АД практически не изменились по сравнению с исходным уровнем, следовательно, статистические различия между группами имели те же тенденции как до вакцинации. Сатурация в динамике в анализируемых группах не изменилась, следовательно, оказалась сопоставимой (табл. 1).

Обсуждение

Ретроспективный анализ вакцинированных пациентов посвящен изучению эффективности и переносимости двухфазной отечественной вакцины

“Спутник V”, которая была синтезирована и зарегистрирована первой во всем мире.

В начале пандемии было продемонстрировано, что кроме пожилого возраста наличие одного и более ХНИЗ, таких как сердечно-сосудистые заболевания, СД, злокачественная опухоль, неврологические заболевания, включая деменцию, и легочные заболевания ассоциируются с развитием осложнений и смертности, обусловленных COVID-19 [1, 2]. В первую очередь в отношении пациентов с наличием одного и более ХНИЗ в качестве превентивных мер применяли самоизоляцию и карантин, а после разрешения к применению вакцин была запущена кампания по массовой вакцинации.

Препарат “Спутник V” прошел несколько фаз клинических испытаний и продемонстрировал высокую эффективность среди лиц различного возраста. Первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование с участием 40 тыс. человек старше 18 лет было проведено в 25 медицинских учреждениях г. Москвы [9]. Вакцинацию проводили с сентября по декабрь 2020г, а продолжительность наблюдения составила 180 дней. Результаты этого исследования будут представлены в декабре 2022г. Согласно промежуточным результатам данных III фазы исследований, после 21 дня исследования в группе вакцинированных в 0,1% случаев подтвердилась COVID-19, тогда как в контрольной группе заболеваемость составила 1,3%. В то же время было показано, что эпидемиологическая эффективность для участников старше 60 лет равна 91,8% и достоверно не отличается от полезности в общей группе. Важно отметить, что расхождение между вероятностями заболевания в группах вакцинированных и плацебо на временном графике начинается примерно на 18-й день после получения первой дозы. Положительное влияние препарата у лиц пожилого возраста было изучено еще в одном исследовании, проведенном по инициативе Министерства здравоохранения Аргентины, согласно которому на выборке из 471682 аргентинцев в возрасте старше 60 лет эффективность против летального исхода от COVID-19 составляет 74,9% для первой дозы “Спутника V” и 93,3% для полного двухдозового курса вакцинации [10]. В аналогичных исследованиях вакцина AstraZeneca показала результативность 79,5% и 88,8%, а вакцина Sinopharm — 61,6% и 84,0%, соответственно [10].

В настоящем исследовании проводится сравнительный анализ трех групп с различным клиническим статусом, а именно группа здоровых лиц, группа лиц с одним ХНИЗ и группа с двумя и более ХНИЗ. В последней группе средний возраст оказался достоверно высоким, потому и дальнейший статистический анализ был проведен с поправкой на возраст. В качестве критерия эффективности вакцинации оценивалась концентрация IgG и IgM в двух отрезных точках.

Через 21 день после вакцинации IgG превышал референсные пределы в целом в когорте, и при этом его концентрация была сопоставимой во всех трех группах. Через 42 дня отслеживалось четырехкратное увеличение концентрации IgG во всех группах по сравнению с их уровнем через 21 день, которое можно интерпретировать как максимальное. При этом в группе здоровых лиц уровень антител оказался достоверно высоким по сравнению с двумя группами лиц с хроническими заболеваниями. Но в целом медиана уровня антител IgG между группами различалась на 0,2 коэффициента позитивности. Наличие ХНИЗ в целом может повлиять на активность иммунного ответа организма. На фоне вакцинации уровень IgM в двух точках измерения не имел существенной динамики.

Полученные данные согласуются с аналогичными исследованиями российских и зарубежных авторов. В исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге, уже после первой дозы вакцины “Спутник V” выраженный иммунный ответ отмечался у 83% участников. Также у большинства привитых нарастали титры нейтрализующих антител (нейтрализующие антитела на протяжении 70 дней не определялись только у 3 из 57 исследованных) [11]. В ещё одном исследовании в Аргентине были изучены антитела после “Спутника V” у 118 медицинских работников младше 65 лет. В течение 6 мес. изучалось их количество и эффективность против различных штаммов вируса. Титры антител за это время сократились в 3–4 раза, но отмечалось сохранение эффективности антител против всех штаммов коронавируса. Через 120 дней после прививки нейтрализующая активность антител была снижена в 2,9, 9,7, 4,2 и 3,4 раза для Альфа, Бета, Гамма и Дельта штаммов по сравнению с оригинальным штаммом [12–14].

Безопасность вакцины является важным вопросом, т.к. в литературе были опубликованы данные о ряде осложнений вакцин различных производителей. Разработчики вакцины “Спутник V” в опубликованной статье в “The Lancet” указали на ее безопасность. 45 участников (0,3%) из 16427 в группе вакцинирования и 23 (0,4%) из 5435 в группе плацебо сообщили о серьезных побочных эффектах, но по мнению независимых экспертов они не связаны с вакцинированием. В ходе исследования умерло четыре испытуемых: 3 в группе вакцинированных и 1 в группе плацебо. В группе вакцинированных одна смерть была связана с переломом грудного отдела позвоночника, две — с COVID-19. У умерших от COVID-19 симптомы развились на 4-й и на 5-й день после первой дозы вакцины и имелись сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые заболевания и эндокринологические заболевания), а в группе плацебо участник умер от геморрагического инсульта [7].

В рамках настоящего исследования также была оценена переносимость вакцинации у пациентов

с наличием одного и более ХНИЗ в сравнении с группой здоровых лиц. В целом 42% вакцинированных сообщили о наличии побочных эффектов. В первую очередь это повышение температуры, причем в группе здоровых лиц ее частота оказалась в несколько раз выше по сравнению с группой с наличием двух и более ХНИЗ, второе место по частоте заняла слабость, на которую жаловался каждый десятый пациент, при этом достоверных различий между группами не выявлено. Каждый пятый пациент заявил о дополнительном приеме анальгетических, нестероидных противовоспалительных и антигистаминных средств. Остальные жалобы составили меньше 5%. Вышеуказанные жалобы не были причиной обращения в лечебно-профилактические учреждения.

По данным аргентинского сравнительного исследования, частота тяжёлых “реакций” составляет 0,7 (“Спутник V”); 0,8 (“Sinopharm”) и 3,2 (Covishield/AstraZeneca) случая на миллион доз для перечисленных трёх вакцин, соответственно. Среди лёгких побочных эффектов, связанных с вакцинацией “Спутником V”, отмечаются лихорадка (47%), головная боль (45%), боль в мышцах или суставах (39,5%), а также реакции в месте инъекции: боль (46,5%) и зуд (7,4%) [8]. В наблюдательном исследовании ROCCA, проведённом на 2558 пациентах старшего возраста (66 ± 14 лет), также был продемонстрирован высокий профиль безопасности вакцины для людей старше 60 лет. Побочные эффекты у “Спутника V” оказались сопоставимыми с другими вакцинами [15]. Таким образом, было продемонстрировано, что пациенты с хроническими заболеваниями переносят “Спутник V” лучше, чем альтернативные вакцины.

Ограничения исследования. В настоящей публикации не отслеживались случаи инфицирования COVID-19 и связанная с ним тяжесть состояния в отдаленном периоде после вакцинации. Эта задача будет осуществлена в следующем исследовании.

Заключение

Таким образом, в сравнительном открытом исследовании было продемонстрировано, что вакцинация с применением “Спутник V” увеличивает уровень IgG в крови через 21 день в 4 раза, достигая максимального значения при повторном измерении через 42 дня. Эта закономерность отслеживается во всех трех группах лиц, хотя определяются статистически значимые различия в концентрации IgG между группами здоровых лиц и пациентов с ХНИЗ. В совокупности переносимость вакцинации во всех трех группах оказалась сопоставима и не являлась причиной обращения в лечебно-профилактические учреждения.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://www.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>.
3. Official information about coronavirus in Russia. (In Russ.) Официальная информация о коронавирусе в России. <https://стопкоронавирус.рф>.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). Updated Dec 8, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15. doi:10.1056/NEJMoa2034577.
6. Meo SA, Bukhari IA, Akram J, et al. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(3):1663-9. doi:10.26355/eurrev_202102_24877.
7. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*. 2021;397(10275):671-81. doi:10.1016/s0140-6736(21)00234-8.
8. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age Ageing*. 2021;50(2):279-83. doi:10.1093/ageing/afaa274.
9. Gushchin VA, Dolzhikova IV, Shchetinin AM, et al. Neutralizing Activity of Sera from Sputnik V-Vaccinated People against Variants of Concern (VOC: B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.617.2, B.1.617.3) and Moscow Endemic SARS-CoV-2 Variants. *Vaccines*. 2021;12(9). doi:10.3390/vaccines9070779.
10. González S, Olszevicki S, Salazar M, et al. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60-79: a retrospective cohort study in Argentina. *EClinicalMedicine*. 2021;40:101126. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101126.
11. Barchuk A, Shirokov D, Sergeeva M, et al. Evaluation of the performance of SARS-CoV-2 antibody assays for a longitudinal populationbased study of COVID-19 spread in St. Petersburg, Russia. *J Med Virol*. 2021;93(10):5846-52. doi:10.1002/jmv.27126.
12. Ikegame S, Siddiquey MNA, Hung CT, et al. Neutralizing activity of Sputnik V vaccine sera against SARS-CoV-2 variants. *Nat Commun*. 2021;12(1):4598. doi:10.1038/s41467-021-24909-9.
13. Bucci EM, Berkhof J, Gillibert A, et al. Data discrepancies and substandard reporting of interim data of Sputnik V phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10288):1881-3. doi:10.1016/S0140-6736(21)00899-0.
14. Jones I, Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet*. 2021;397(10275):642-3. doi:10.1016/S0140-6736(21)00191-4.
15. Montalti M, Soldà G, Di Valerio Z, et al.; San Marino Republic COVID ROCCA Group. ROCCA observational study: Early results on safety of Sputnik V vaccine (Gam-COVID-Vac) in the Republic of San Marino using active surveillance. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101027. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101027.